

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 202 538

A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **86106209.9**

(51) Int. Cl.*: **A 23 K 1/16**

(22) Anmeldetag: **06.05.86**

C 07 D 333/38, C 07 D 333/68
C 07 D 333/78, C 07 D 333/80

(30) Priorität: **17.05.85 DE 3517706**
16.08.85 DE 3529247

(72) Erfinder: **Hallenbach, Werner, Dr.**
Kleiststrasse 10
D-4018 Langenfeld(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.11.86 Patentblatt 86/48

(72) Erfinder: **Lindel, Hans, Dr.**
Carl-Duisberg-Strasse 321
D-5090 Leverkusen(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(72) Erfinder: **Berschauer, Friedrich, Dr.**
Claudiusweg 9
D-5600 Wuppertal 1(DE)

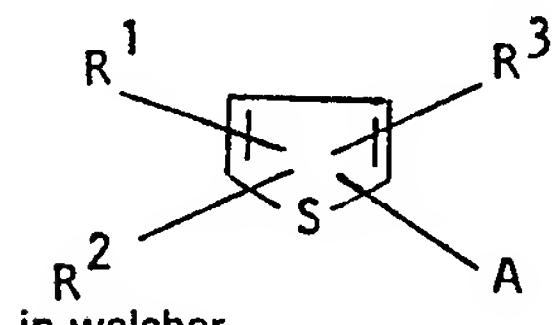
(71) Anmelder: **BAYER AG**
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: **Scheer, Martin, Dr.**
Herberts-Katernberg 7
D-5600 Wuppertal 1(DE)

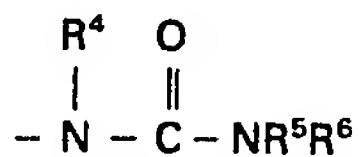
(72) Erfinder: **de Jong, Anno, Dr.**
Stockmannsmühle 46
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(54) Leistungsfördernde Mittel.

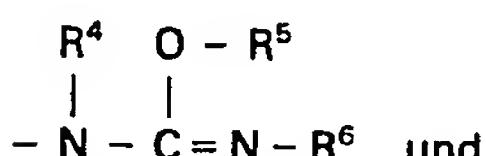
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft leistungsfördernde Mittel für Tiere, die durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I



in welcher
A für die Reste Ia und Ib steht



Ia



Ib

R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht, gekennzeichnet sind.

- 1 -

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
 Konzernverwaltung RP
 Patentabteilung

5090 Leverkusen, Bayerwerk
 Rt/cm/c
 II

10

Leistungsfördernde Mittel

15

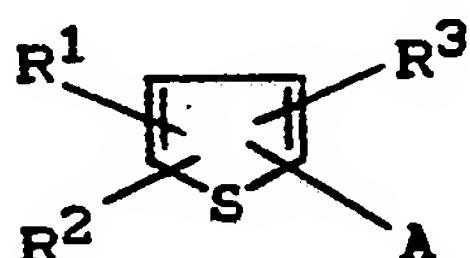
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von teilweise bekannten Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

20 Thienylharnstoffe sind bereits bekannt geworden. Sie finden Verwendung als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren (vgl. DE-OS 2 040 579, 2 122 636, 2 627 935, 3 305 866, EP-OS 4 931).

25 Es ist jedoch nichts über ihren Einsatz als leistungsfördernde Mittel bei Tieren bekannt geworden.

1. Es wurde gefunden, daß Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der Formel I

30



I

35

in welcher

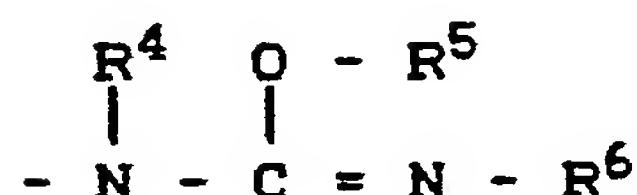
5

A für die Reste Ia und Ib steht



Ia

10



Ib

15

R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

25

R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

30

R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

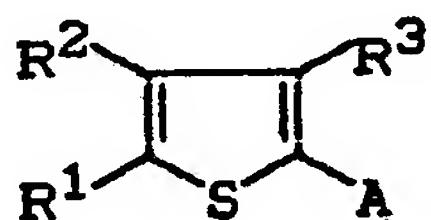
35

- 5 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 10 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl steht,
- 20 R⁸ für Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl
 steht,
- 25 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
 steht,
- 30 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebe-
 nenfalls substituiertes Aryl steht,
 hervorragende leistungsfördernde Wirkung bei Tieren
 besitzen. Thienylharnstoffe und -isocharnstoffe der
 Formel I sind z.T. bekannt.

30

Thienylharnstoffe der Formel II

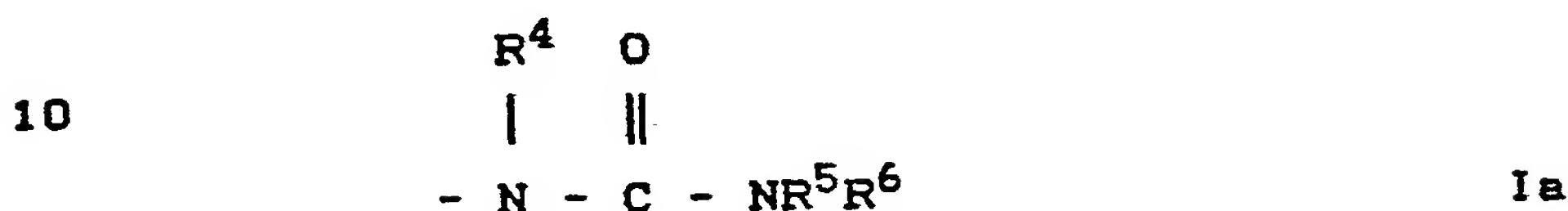
35



II

5 in welcher

A für den Rest Ia steht



15 R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20 R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

25 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen
kann,

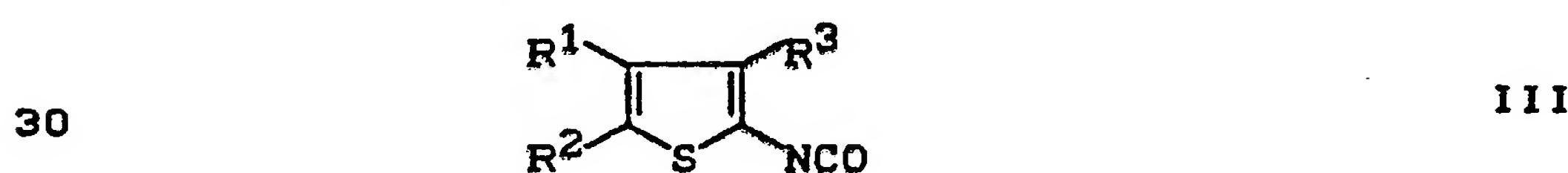
30 R^3 für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

35

- 5 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,
- 10 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder
Heteroaryl steht,
- 15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,
- 20 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,
- 25 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

können z.B. hergestellt werden, indem man Thienyl-isocyanate der Formel III



in welcher
35 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

- 6 -

5 mit Aminen der Formel IV



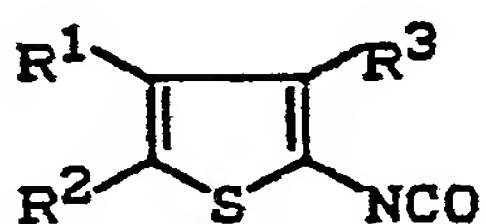
IV

10 in welcher

15 R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt.

20 15 2. Es wurden die neuen Thiénylisocyanate der Formel III
gefunden



III

25 in welcher

30 25 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

35 R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl
steht,

35

5 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
 oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
 der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen
 kann,

10 R³ für die Reste COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Methyl, Cycloalkyl, C₂₋₄-Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

25 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
 steht,

30 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gege-
 benenfalls substituiertes Aryl steht,
 mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-yl-isocyanat.

35 3. Es wurde ferner gefunden, daß man die neuen Thienyl-
 isocyanate der Formel III gemäß 2 (oben) herstellen
 kann, indem man Thienylamine der Formel V



- 8 -

5

in welcher

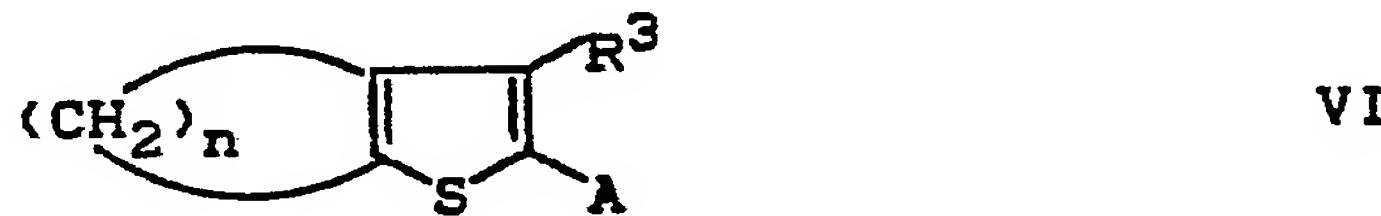
R^1 , R^2 , R^3 die in 2 (oben) angegebene Bedeutung haben,

10

mit Phosgen umsetzt.

4. Es wurden ferner die neuen Thienylharnstoffe und -isocharnstoffe der Formel VI gefunden

15



in welcher

20

 n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

25



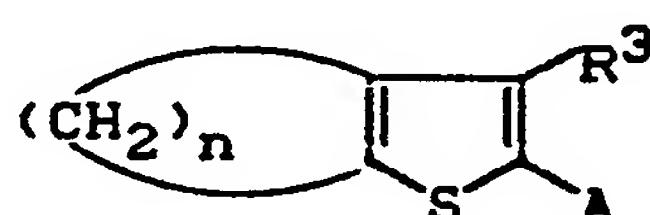
30

R^3 für den Fall, daß n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

35

- 5 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- 10 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 15 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 20 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,
- 25 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,
- 30 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,
- 25 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebe-
nenfalls substituiertes Aryl steht.

5. Es wurde ferner gefunden, daß man die Thienylharn-
stoffe oder -isoharnstoffe der Formel VI erhält,



VI

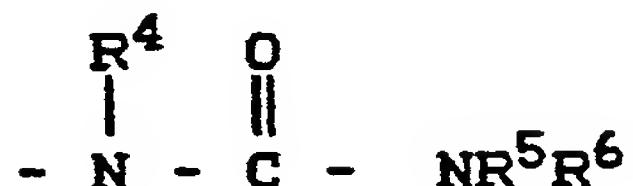
35

5 in welcher

n für 3, 4, 5 oder 6 steht.

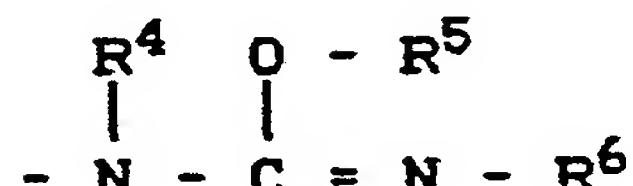
A für die Reste Ia und Ib steht

10



Ia

15



Ib

20

R³ für den Fall, daß n für 3,5,6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

25

R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30

R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

35

R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

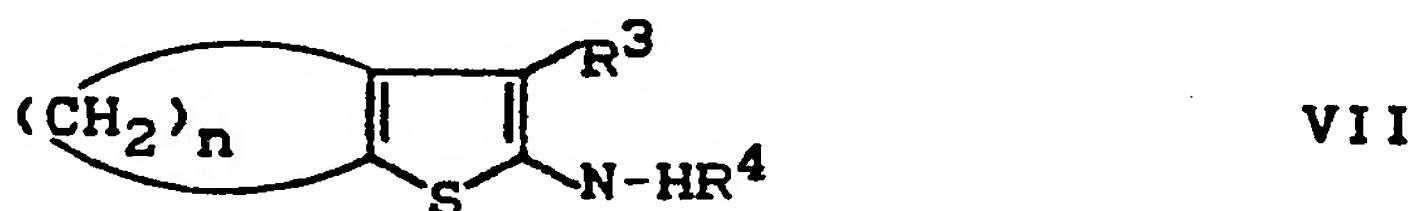
R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

5 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

a) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁵ für Wasserstoff steht, Thienylamine der Formel VII

15



20

in welcher

n , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben

25

mit Isocyanaten der Formel VIII



in welcher

30

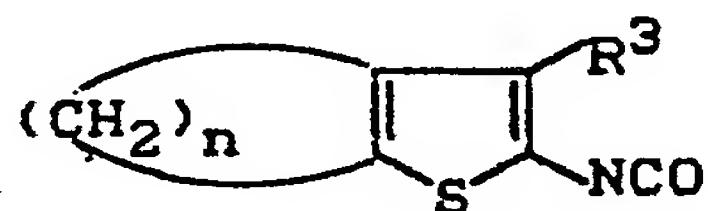
R^6 die oben angegebene Bedeutung hat.

umsetzt, oder

35

- 5 b) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, Thienyl-isocyanate der Formel IX

10



IX

15

in welcher

n und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Aminen der Formel IV



IV

20

in welcher

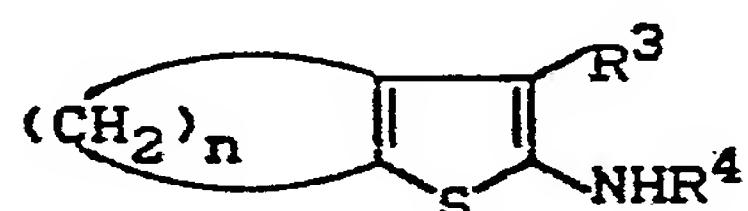
R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

umsetzt, oder

- c) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII

30



VII

35

in welcher

5 n, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der
Formel X



X

in welcher

15 R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben
und

Hal für Halogen steht,

20 umsetzt.

Es war völlig überraschend, daß die Thienylharnstoffe der
Formel I leistungsfördernde Eigenschaften bei Tieren auf-
weisen. Es gab aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis
25 auf diese neue Verwendung der teilweise bekannten Thienyl-
harnstoffe der Formel I.

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel I in welcher

30 A für die Reste Ia oder Ib steht,

R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, C₁₋₄-Alkoxy,
C₁₋₄-Alkylthio, gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-
Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aroyl, insbe-

35

5 sondere Benzoyl, für gegebenenfalls durch Halogen,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Aryl, insbesondere
Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio,
insbesondere Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino,
Di-C₁₋₄-alkylamino, Arylamino, insbesondere Phenyl-
amino substituiertes C₁₋₆-Alkyl sowie für Phenyl
steht, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen
oder mehrere der folgenden Substituenten tragen:
Halogen, C₁₋₄-Alkyl, CN, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio,
Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkyl-
amino, Di-C₁₋₄- alkylamino, C₁₋₄-Alkoxyalkyl,
C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Ha-
logenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylendioxy, die
gegebenenfalls halogensubstituiert sind, Acyl.

10 15 20 R² für die bei R¹ aufgeführten Reste steht,

R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden beiden C-Atomen
für gesättigte oder ungesättigte carbocyclische Reste
mit 5-8 Ringgliedern stehen, die gegebenenfalls durch
OH, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Nitro, CN, C₁₋₄-Alkoxy,
C₁₋₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino,
C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Dialkylamino, C₁₋₄-Halogenal-
kyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio,
C₁₋₄-Alkoxyalkyl substituiert sind und einer der
Ringglieder, die nicht an den Thiophenring gebunden
sind, eine Carbonylfunktion (C = O) tragen kann; für
den Fall, daß R¹ und R² mit den angrenzenden C-Atomen
einen heterocyclischen Ring bilden, hat dieser 5 -
6 Ringglieder und trägt O, S oder N als Heteroatome.

25 30 35

5 R³ für die Rest CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff, für gegebenenfalls durch Halogen,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Aryl, insbesondere
Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio,
insbesondere Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino,
Di-C₁₋₄-alkylamino substituiertes C₁₋₆-Alkyl,
C₃₋₈-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl ferner für Phenyl
15 oder Naphthyl steht, wobei die Phenylreste ge-
gebenenfalls einen oder mehrere der folgenden
Substituenten tragen: Halogen, C₁₋₄-Alkyl, CN,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy,
Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-C₁₋₄-al-
20 kylamino, C₁₋₄-Alkoxyalkyl, C₁₋₄-Halogenalkyl,
C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Methy-
lendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls
halogensubstituiert sind, sowie für Thienyl steht,
das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch
25 C₁₋₄-Alkyl, CN, Halogen, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl
substituiert ist.

R⁶, R⁷ und R⁹ für die bei R⁵ angeführten Reste stehen,

30 R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl
steht,

35 R¹⁰ für die bei R⁵ angeführten Reste, mit Ausnahme von
Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in
welcher

5 A für die Reste Ia und Ib steht.

R¹ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, 10 C₁₋₄-Halogenalkyl, insbesondere Trifluormethyl, C₁₋₄-Hologenalkoxy, insbesondere Trifluormethoxy substituiert ist, für Nitro, Acyl, insbesondere Acetyl, steht.

15 R² für die bei R¹ angegebenen Reste steht,

R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gesättigten 5-8-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist und gegebenenfalls an den Ringgliedern, die nicht an den Thiophenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion trägt, sowie gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen annellierte Benzolring stehen, der gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, C₁₋₄-Alkyl substituiert ist. 20 25

R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

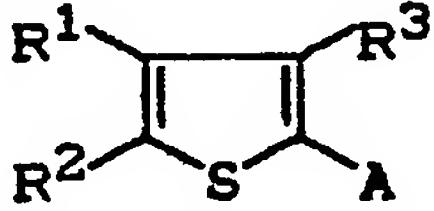
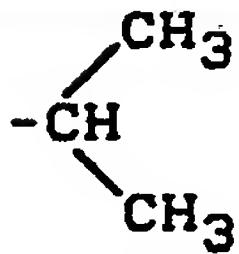
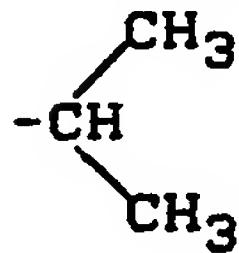
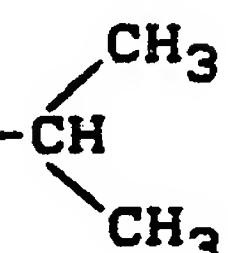
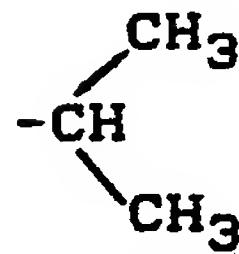
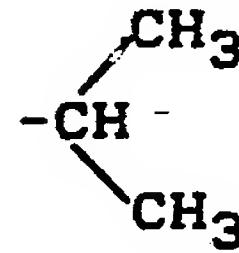
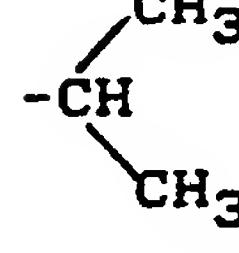
R⁴ und R⁶ für Wasserstoff stehen, 30

R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₄-Alkylthio-C₁₋₄-alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 8 C-Atomen, C₂₋₄-Alkenyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, 35 C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, insbesondere

- 5 Chlor, Nitro, substituiert ist, Naphthyl, Thienyl,
 das gegebenenfalls durch CN, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-
 Alkoxycarbonyl substituiert ist, steht,
- 10 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl,
 Ethyl, n-, t-Butyl, C₂₋₄-Alkenyl, insbesondere Allyl,
 sowie für Phenyl steht,
- 15 R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl steht,
- 20 R⁹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl,
 Ethyl steht,
- 25 R¹⁰ für C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Phenyl steht.
- 30 A für den Rest der Formel Ia steht,
- 35 R¹ für Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, insbesondere Methyl,
 Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl, Acetyl, Phenyl,
 Nitro steht,
- 30 R² für die bei R¹ angeführten Reste steht,
- 35 R¹ und R² gemeinsam für einen an den Thiophenring ankon-
 densierten Cyclopantan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-,
 Cyclooctan-, Cyclohexanon- oder Benzolring stehen,
 die gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, insbesondere

- 5 Methyl, Halogen, insbesondere Chlor, Nitro substituiert sein können, stehen,
- 10 R³ für die Reste CN, CONR⁸R⁹, COOR⁷, COR¹⁰ steht,
- 15 R⁴ und R⁶ für Wasserstoff stehen,
- 20 R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl substituiert ist, steht,
- 25 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-, t-Butyl, C₂₋₄-Alkenyl insbesondere Allyl, sowie für Phenyl steht,
- 30 R⁸ für Wasserstoff steht,
- 35 R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,
- 40 R¹⁰ für Methyl oder Phenyl steht.

5 Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten die folgenden Verbindungen genannt:

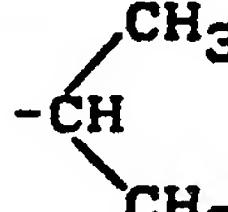
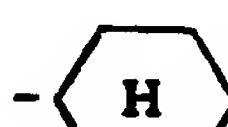
		$A = -NH-CO-NHR^6$		
10	R^1	R^2	R^3	R^6
15	H		$3-CO_2Et$	$-CH_3$
20	H		$3-CO_2Et$	
25	H		$3-CO_2Et$	
30	H		$3-CO_2Et$	$sec\text{-Butyl}$
35	H		$3-CO_2Et$	

5	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10	H		3-CO ₂ Et	-
15	H		3-CO ₂ Et	sec-Butyl
20	H		3-CO ₂ Et	tert.-Butyl
25	-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	
30	-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	-
35	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	1-Propyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	n-Butyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	Cyclohexyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	Phenyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	4-Chlorophenyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$		CONHC ₂ H ₅	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$		CONHC ₂ H ₅	1-Propyl
	$\leftarrow\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\rightarrow$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\rightarrow$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\rightarrow$		COOC ₂ H ₅	CH ₃

5

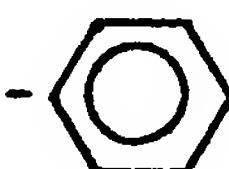
 $\lambda = -\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$

	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
10	-CH ₂ -	4	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	4	COOCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	4	COOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	4	CONH ₂	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	4	CONH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	4	CONH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
15	-CH ₂ -	4	CN	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	4	CN	CH ₃	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	4	CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	5	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	5	COOCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	5	COOCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
20	-CH ₂ -	5	CONH ₂	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	5	CONH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	5	CONH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	5	CN	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	5	CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	-CH ₂ -	5	CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
25	-CH ₂ -	5	CN	CH ₃	CH ₃
	-CH ₂ -	5	CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

	R^1	R^2	R^3	R^6 ($\text{R}^5 = \text{H}$)
30	H	-CH ₃	3-CO ₂ Et	
	H	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃
35	H	-CH ₃	3-CO ₂ Et	
	H	-CH ₃	3-CO ₂ Et	

5 R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10		H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ 3-\text{C}-\text{NH}_2 \end{matrix}$ -CH ₃
15		H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ 3-\text{C}-\text{NH}_2 \end{matrix}$ -
20	H	-Et	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ 3-\text{CO}_2\text{Et} \end{matrix}$ -CH ₃
	H	-Et	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
25	H	-Et	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
	H	-Et	
30	H	-Et	3-CO ₂ Et tert.-Butyl
	H	-Et	(R ⁵), (R ⁶)
35	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et -CH ₃ , -CH ₃
			-CH ₃ , -CH ₃

5	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-Propyl
10	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-Butyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Cyclopentyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Cyclohexyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Phenyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	4-Methoxyphenyl
15	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	CH ₃
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	i-Propyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	i-Butyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Cyclopentyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Cyclohexyl
20	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Phenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	4-Chlorophenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	4-Methoxyphenyl
	H	Phenyl	3-COO ₂ H ₅	Cyclopropyl

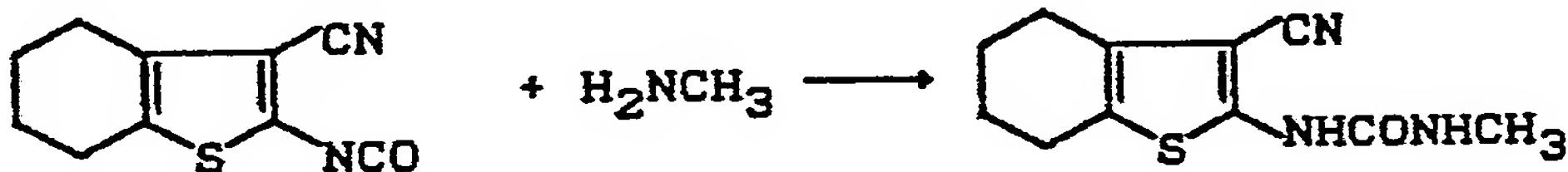
25	O-R ⁵				
30	A =	-NH-C=NR ⁶			
R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	
-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-Et	-CH ₃	
35	-H	- 	3-CO ₂ Et	-Et	-CH ₃
	-H	-H	3-CO ₂ Et	-Me	- 

5 Die Thienylharnstoffe der Formel I sind teilweise bekannt.
Sie lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen
(DE-OS 2 122 636, 2 627 935).

Die Thienylverbindungen der Formel II, in welcher der Rest
10 A für den Harnstoffrest der Formel Ia in 2-Stellung des
Thienylrings steht, lassen sich besonders vorteilhaft her-
stellen, indem man Thienyl-2-isocyanat der Formel III mit
den Aminen der Formel IV umsetzt (vgl. Verfahren 2 oben).

15 Verwendet man 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-tetramethylen-thio-
phen und Methylamin, lässt sich der Reaktionsverlauf durch
folgendes Reaktionsschema darstellen:

20



25

Als Verbindungen der Formel III werden bevorzugt diejeni-
gen eingesetzt, die in den Substituenten R¹, R² und R³ die
bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten
Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der Formel III sind
30 neu. Ihre Herstellung erfolgt nach dem unter 4 angegebenen
Verfahren, das weiter unten näher erläutert wird.

Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten
die folgenden Verbindungen der Formel III genannt:

35

- 5 2-Isocyanato-3-cyano-thiophen
2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-isobutyl-thiophen
2-Isocyanato-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen
2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
10 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
2-Isocyanato-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen
2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
15 2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-phenyl-thiophen
2-Isocyanato-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-thiophen

Als Verbindungen der Formel IV werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R⁵ und R⁶ die bei 20 den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel IV sind bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel IV 25 genannt:
Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, n-Propylamin, Di-n-propylamin, Isopropylamin, Di-isopropylamin, n-Butylamin, i-Butylamin, sec-Butylamin, t-Butylamin, Cyclopentylamin, Cyclohexylamin, Anilin, 30 2-Chloranilin, 3-Chloranilin, 4-Chloranilin, 2-Nitroanilin, 3- Nitroanilin, 4-Nitroanilin, 2-Methylanilin, 3-Methylanilin, 4-Methylanilin, 2-Methoxyanilin, 3-Methoxyanilin, 4-Methoxyanilin, 2-Trifluormethylanilin, 35 3-Trifluormethylanilin, 4-Trifluormethylanilin.

5 Zur Herstellung der Thienylharnstoffe der Formel II werden die Thienylisocyanate der Formel III und die Amine der Formel IV in etwa äquimolaren Mengen umgesetzt. Ein Überschuß der einen oder der anderen Komponente bringt keine wesentlichen Vorteile.

10

Die Umsetzung kann mit oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen. Als Verdünnungsmittel seien genannt:

15 Alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenechlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol,
20 ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitri-
25 le, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

30

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydro-
35 pyridimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen

5

wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. - Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z.B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

10 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20° und 70°C.

15 Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z.B. beim Einsatz niedrig siedender Amine, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens
20 setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuß des Amins. Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere
25 Mengen, z.B. der tertiären Amine, anwendbar.

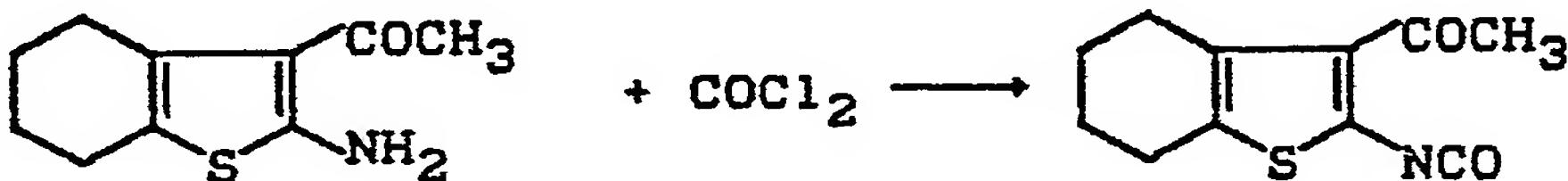
Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.
30

Wie bereits erwähnt sind die Thienylisocyanate der Formel III neu. Bevorzugt sind Thienylisocyanate der Formel III, die in den Substituenten R¹-R³, die bei den Verbindungen der Formel I für die Substituenten R¹-R³ angegebenen be-
35

5 vorzugten Bedeutungen haben. Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind im einzelnen die im Verfahren 2 angegebenen Verbindungen.

Thienylisocyanate der Formel III lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden Thienylamine der Formel V mit Phosgen herstellen. Verwendet man 2-Amino-3-acetyl-4,5-tetramethylenthienophen und Phosgen, lässt sich der Reaktionsablauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen:

15



Als Thienylamine der Formel V werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R¹-R³ die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel V sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (K. Gewald et al. Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS 4 931).

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel V genannt:

- 2-Amino-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen
- 30 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
- 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
- 2-Amino-3-t-butoxy-carbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
- 2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen
- 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen

35

- 5 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen
2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen
2-Amino-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen
2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
- 10 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-thiophen
2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-ethyl-thiophen
2-Amino-3-carbethoxy-5-n-butyl-thiophen
2-Amino-3-carbethoxy-5-isobutyl-thiophen
- 15 2-Amino-3-carbethoxy-4-ethyl-5-methyl-thiophen
2-Amino-3-carbethoxy-5-phenyl-thiophen
2-Amino-3-carbethoxy-5-ethylthiophen
2-Amino-3-carbethoxy-5-isopropylthiophen
- 20 Die Umsetzung der Amine der Formel V mit Phosgen kann mit
oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen.
- Als Verdünnungsmittel seien genannt: inerte organische
Lösungsmittel, insbesondere aliphatische und aromatische,
- 25 gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pen-
tan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Li-
groin, Benzol, Toluol, Methylenechlorid, Ethylenchlorid,
Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, o-Dichlor-
benzol.
- 30 Die Umsetzung erfolgt bei -20 bis +180°C, bevorzugt bei
-10 bis +100°C. Es kann bei Normaldruck oder bei erhöhtem
Druck gearbeitet werden.

35

5 Die Ausgangsstoffe werden in äquimolaren Mengen eingesetzt, bevorzugt ist ein Überschuß an Phosgen von 2-3 Mol pro Mol Amin der Formel V.

Die Reaktion wird ohne oder in Gegenwart von Säurebindemitteln durchgeführt. Säurebindemittel sind bevorzugt z.B. 10 tertiäre Amine wie Pyridin, Dimethylanilin.

Die Amine der Formel V werden zu einer Lösung von Phosgen zugegeben und gegebenenfalls unter weiterem Einleiten von 15 Phosgen umgesetzt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, sind die Thienylharnstoffe der Formel VI neu.

20

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel VI, in der die Reste R³ und A die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Im einzelnen seien die weiter vorne aufgeführten Thienylharnstoffe genannt.

25

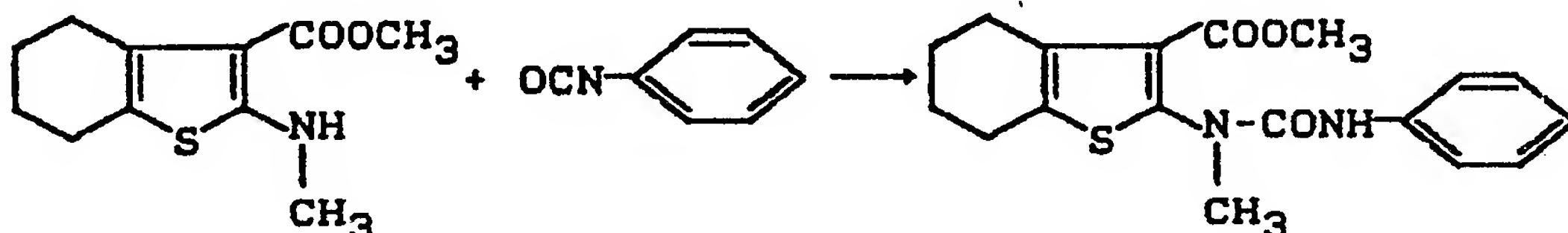
Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, lassen sich nach dem weiter oben beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Thienylisocyanaten und den entsprechenden Aminen 30 herstellen. Einzelheiten dieses Verfahrens sind bereits weiter oben angegeben.

Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ia steht und R⁵ für Wasserstoff steht, lassen sich aus den 35

5 entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit Isocyanaten der Formel VIII herstellen. Verwendet man 2-Methylamino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylthiophen und Phenylisocyanat, läßt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:

10

15



Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Thienylamine der Formel VII sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (K. Gewald Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS 4 931, G. Coppola et.al. J. Heterocycl. Chem. 1982, S. 717).

Es werden bevorzugt die Thienylamine der Formel VII eingesetzt, die in den Substituenten R^3 und R^4 die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben.

Im einzelnen seien die auf Seite 28 und 29 aufgeführten Verbindungen der Formel VII genannt.

35

5 Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Isocyanate sind bekannt. Als Beispiele seien im einzelnen genannt: Methylisocyanat, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Iso-butyl-, tert.-Butyl- und Phenylisocyanat, 3-Chlorphenylisocyanat, 4-Chlorphenylisocyanat, 2,6-Dichlorphenyliso-
10 cyanat.

Die erfundungsgemäße Umsetzung zwischen den Thienylaminen und den Isocyanaten führt man vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durch. Als solche eignen sich
15 alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform,
20 Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester,
25 wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitriole, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethyolphosphorsäuretriamid.
30

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin,
35

5 Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydro-pyrimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. - Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z.B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

10

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20° und 70°C.

15

Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z.B. beim Einsatz niedrig siedender Isocyanate, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

20

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuß des Isocyanats. Die Katalysatoren werden 25 vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere Mengen, z.B. der tertiären Amine, anwendbar.

30

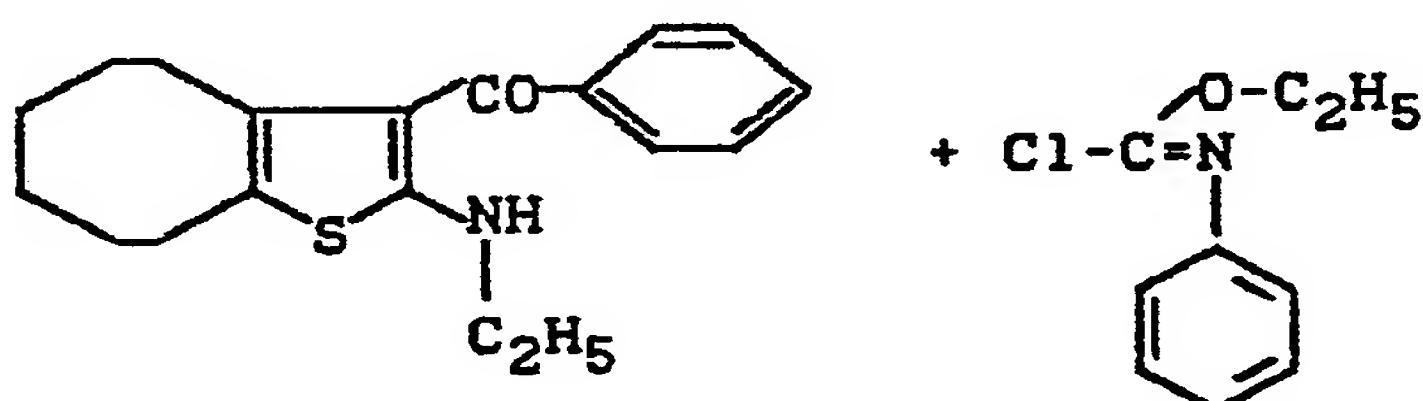
Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

35

Thienylisoharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ib steht, lassen sich aus den entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit den entsprechenden Imidokohlensäureesterhalogeniden der Formel X her-

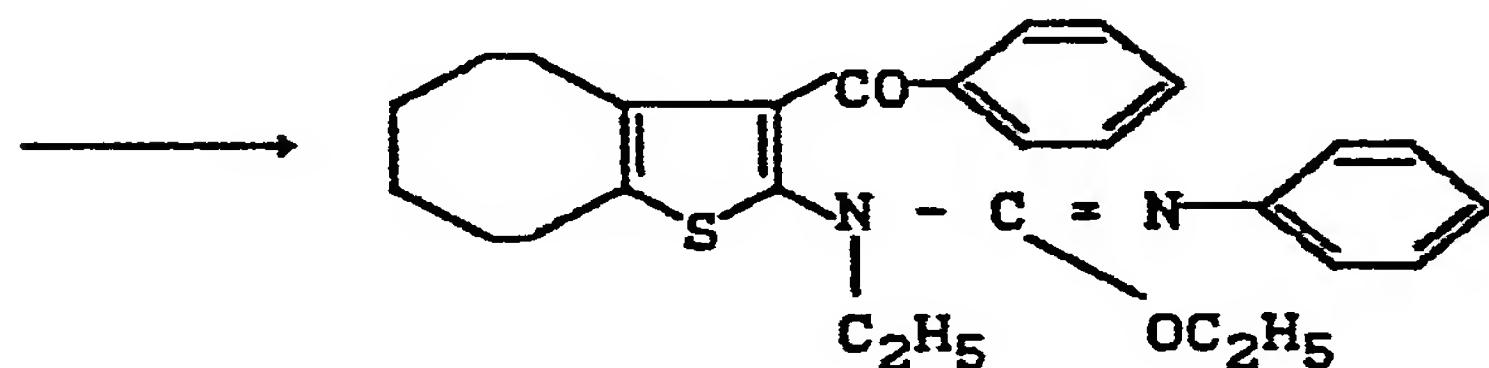
5 stellen. Verwendet man 2-Ethylamino-3-benzoyl-4,5-hexamethylenthiophen und N-Phenyl-imidokohlensäureethylesterchlorid, läßt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:

10



15

20



Es werden bevorzugt die weiter oben als bevorzugt angegebenen Thienylamine eingesetzt.

25 Imidokohlensäureesterhalogenide sind bekannt.

In Formel X haben R^5 und R^6 bevorzugt die weiter oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

30 Halogen steht insbesondere für Chlor.

Im einzelnen seien folgende Imidokohlensäureesterhalogenide genannt: N-Methylimidokohlensäureethylesterchlorid, N-Ethyl-imidokohlensäureethylesterchlorid, N-Propyl-imidokohlensäureestermethylesterchlorid, N-Phenylimidokohlensäureethylesterchlorid.

5 Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart von Säureakzeptoren, Katalysatoren und Verdünnungsmitteln.

Die Verbindungen der Formel VII und X werden bevorzugt äquimolar eingesetzt. Ein Überschuß der einen oder anderen
10 Komponente bringt keinen wesentlichen Vorteil.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte
15 Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Di-
20 glykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril,
25 darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Als Säureakzeptoren können alle üblichen Säurebindemittel
30 verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalicarbonate, -hydroxide oder -alkoholate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid, Natrium- und Kaliummethyletat bzw. -ethyletat, ferner aliphatische, aromatische oder heterocyclische Amine, beispielsweise Trime-
35

5 thylamin, Triethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin,
Dimethylbenzylamin, Pyridin und 4-Dimethylaminopyridin.

Als Katalysatoren können Verbindungen verwendet werden,
welche gewöhnlich bei Reaktionen in Zweiphasensystemen aus
10 Wasser und mit Wasser nicht mischbaren organischen Lö-
sungsmitteln zum Phasentransfer von Reaktanden dienen
(Phasentransferkatalysatoren). Als solche sind vor allem
Tetraalkyl- und Trialkylaralkyl-ammoniumsalze mit vor-
zugsweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffen je
15 Alkylgruppe, vorzugsweise Phenyl als Arylbestandteil der
Aralkylgruppe und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1
oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der Aralkylgruppen
bevorzugt. Hierbei kommen vor allem die Halogenide, wie
Chloride, Bromide und Iodide, vorzugsweise die Chloride
20 und Bromide in Frage. Beispielhaft seien Tetrabutylammo-
niumbromid, Benzyl-triethylammoniumchlorid und Methyltri-
octylammoniumchlorid genannt.

Die Reaktionstemperatur wird zwischen etwa 0°C und 130°C,
25 vorzugsweise zwischen etwa 20°C und 60°C gehalten. Das
Verfahren wird vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt.
Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise.

Die Wirkstoffe werden als Leistungsförderer bei Tieren zur
30 Förderung und Beschleunigung des Wachstums, der Milch- und
Wollproduktion, sowie zur Verbesserung der Futterverwer-
tung, der Fleischqualität und zur Verschiebung des

5 Fleisch-Fett-Verhältnisses zugunsten von Fleisch eingesetzt. Die Wirkstoffe werden bei Nutz-, Zucht-, Zier- und Hobbytieren verwendet.

Zu den Nutz- und Zuchttieren zählen Säugetiere wie z.B.
10 Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Kaninchen, Hasen, Damwild, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Geflügel wie z.B. Hühner, Puten, Gänse, Enten, Tauben, Fische wie z.B. Karpfen, Forellen, Lachse, Aale, Schleien, Hechte, Reptilien wie z.B. Schlangen und Krokodile.
15

Zu den Zier- und Hobbytieren zählen Säugetiere wie Hunde und Katzen, Vögel wie Papageien, Kanarienvögel, Fische wie Zier- und Aquarienfische z.B. Goldfische.

20 Die Wirkstoffe werden unabhängig vom Geschlecht der Tiere während allen Wachstums- und Leistungsphasen der Tiere eingesetzt. Bevorzugt werden die Wirkstoffe während der intensiven Wachstums- und Leistungsphase eingesetzt. Die intensive Wachstums- und Leistungsphase dauert je nach
25 Tierart von einem Monat bis zu 10 Jahren.

Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert
30 werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,001 bis 50 mg/kg insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die passende Menge des Wirkstoffs sowie die passende Dauer der Verabreichung hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der
35 Haltung und Fütterung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

- 5 Die Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Gesundheitszustand der Tiere ab.
- 10 Die Wirkstoffe können einmalig verabreicht werden. Die Wirkstoffe können aber auch während der ganzen oder während eines Teils der Wachstumsphase temporär oder kontinuierlich verabreicht werden. Bei kontinuierlicher Verabreichung kann die Anwendung ein- oder mehrmals täglich 15 in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen erfolgen.

Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral in dafür geeigneten Formulierungen oder in reiner Form. Orale Formulierungen sind Pulver, Tabletten, Granulate, Drenche, 20 Boli sowie Futtermittel, Prämixe für Futtermittel, Formulierungen zur Verabreichung über Trinkwasser.

Die oralen Formulierungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,01 ppm - 100 %, bevorzugt von 0,01 ppm 25 - 1 %.

Parenterale Formulierungen sind Injektionen in Form von Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, sowie Implantate.

30 Die Wirkstoffe können in den Formulierungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, Mineralsalzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweißstoffen, Farbstoffen, Fetten oder Geschmacksstoffen vorliegen.

35

5 Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01-500 ppm, bevorzugt 0,1-50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

10

Beispiel für die Zusammensetzung eines Kükenaufzuchtfutters, das erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

15 200 g Weizen, 340 g Mais, 361 g Sojaschrot, 60 g Rinderfettalg, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 2,5 g Wirkstoff-Prämix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

20

In einem kg Futtermischung sind enthalten:

25 600 I.E. Vitamin A, 100 I.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K₃, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B₁₂, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₄ x H₂O, 140 mg Zn SO₄ x 7 H₂O, 100 mg Fe SO₄ x 7 H₂O und 20 mg Cu SO₄ x 5 H₂O.

30 2,5 g Wirkstoff-Prämix enthalten z.B. 10 mg Wirkstoff, 1 g DL-Methionin, Rest Sojabohnenmehl.

35

5 Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweineaufzucht-futters, das erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot),
10 80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 60 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine, 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerröhrmelasse und 2 g Wirkstoff-Prämix (Zusammensetzung z.B. wie beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die angegebenen Futtergemische sind zur Aufzucht und Mast von vorzugsweise Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung
20 auch zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden.

25

30

35

5 Beispiel A

Ratten-Fütterungsversuch

Weibliche Laborratten 90-110 g schwer vom Typ SPF Wistar
10 (Züchtung Hagemann) werden ad lib mit Standard Ratten-
futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt
ist, gefüttert. Jeder Versuchsansatz wird mit Futter der
identischen Charge durchgeführt, so daß Unterschiede in
der Zusammensetzung des Futters die Vergleichbarkeit der
15 Ergebnisse nicht beeinträchtigen können.

Die Ratten erhalten Wasser ad lib.

Jeweils 12 Ratten bilden eine Versuchsgruppe und werden
20 mit Futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff
versetzt ist gefüttert. Eine Kontrollgruppe erhält Futter
ohne Wirkstoff. Das durchschnittliche Körpergewicht sowie
die Streuung in den Körpergewichten der Ratten ist in
jeder Versuchsgruppe gleich, so daß eine Vergleichbarkeit
25 der Versuchsgruppen untereinander gewährleistet ist.

Während des 13-tägigen Versuchs werden Gewichtszunahme und
Futterverbrauch bestimmt.

30 Es werden die aus der Tabelle ersichtlichen Ergebnisse
erhalten:

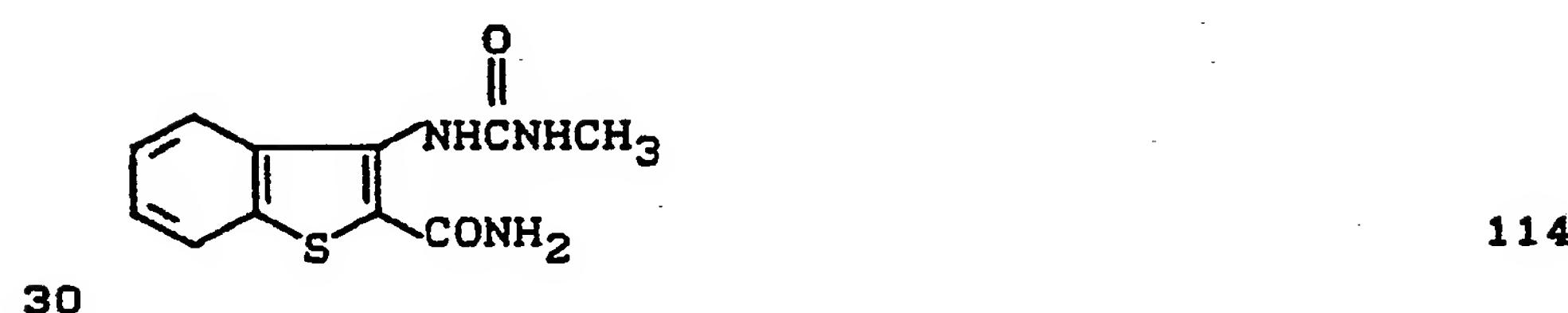
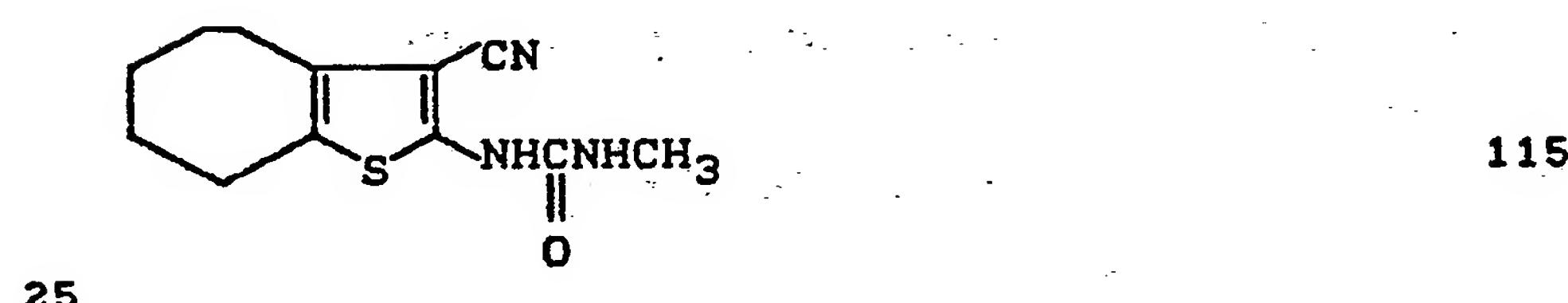
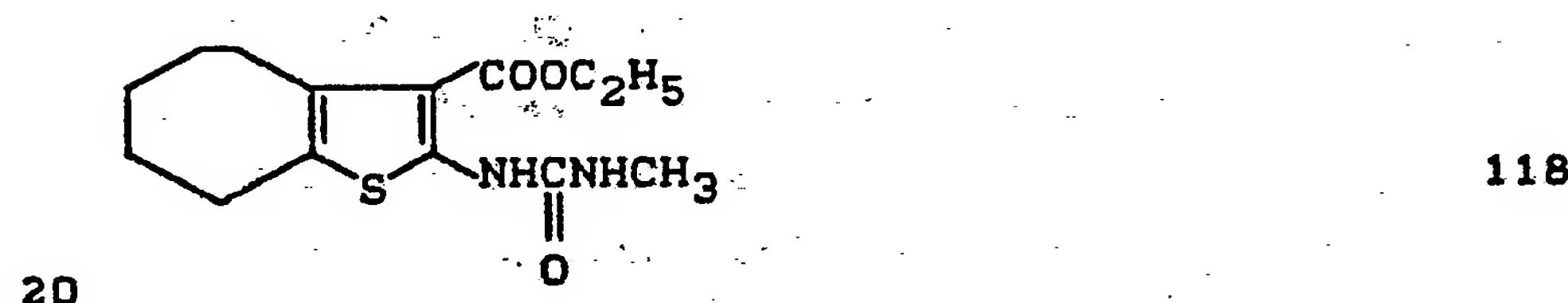
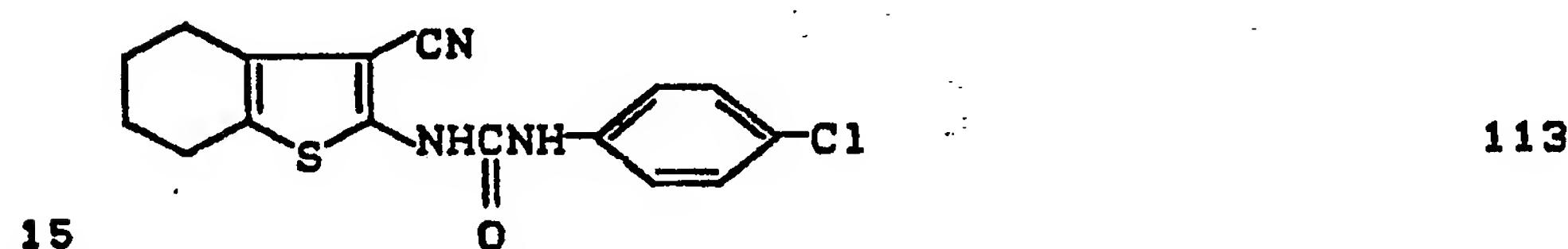
35

Le A 23 725

⁵ Tabelle: Ratten-Fütterungsversuch

	<u>Wirkstoff</u>	<u>Dosis 25 ppm</u>	<u>Gewichtszunahme</u>
	Kontrolle, ohne Wirkstoff		100
10			111
15			112
20			114 (<u>10 ppm</u>)
25			112
30			111
35			113

5 Wirkstoff Dosis 25 ppm Gewichtszunahme

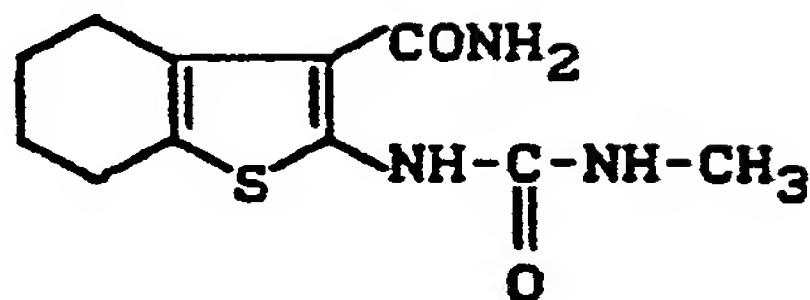


35

5 Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung von
10



15 4,5 g (0,023 mol) 2-Amino-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäureamid (hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966)) und 1,4 g (0,024mol) Methylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Chloroform 24 h unter Rückfluß erhitzt.

20 Dann wurde die Chloroformphase dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,5 g (95 %), Schmp. 202°C (Zers.)

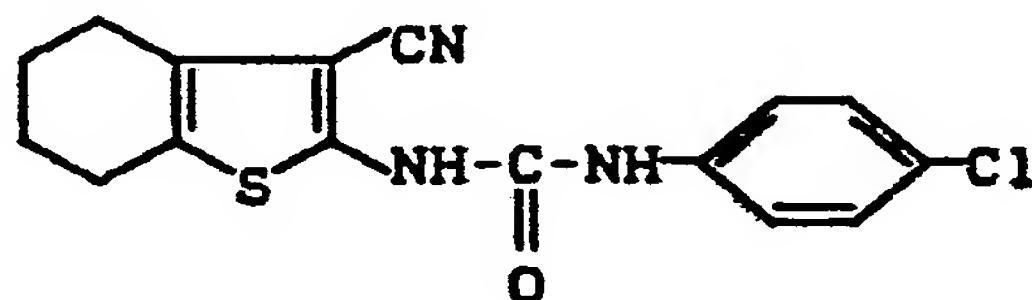
25 EA Ber. C 52,2 Gef. C 52,2

H 6,0 H 5,9

N 16,6 N 16,6

Beispiel 2

30 Herstellung von



35

5 5,3 g (0,03 mol) 2-Amino-3-cyano-tetrahydrobenzothiophen (hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966)) und 5,1 g (0,033 mol) 4-Chlorphenylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Pyridin 10 Stunden bei 70°C gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,1 g (72 %); Fp. > 250°C.

EA Ber. C 57,9 Gef. C 58,0

H 4,3 H 4,2

15 N 12,7 N 12,7

Cl 10,7 Cl 10,7

Beispiel 3

20 N-Isopropyl-N'-2(3-cyan-4-tert.-butyl-thienyl)harnstoff

Zu einer Lösung von 2,1 g (35,6 mmol) Isopropylamin in 50 ml trockenem Toluol wurden 4 g (19,4 mmol) 2-Isocyano-4-tert.-butyl-3-cyan-thiophen, gelöst in 50 ml trockenem Toluol, zugetropft. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in 1 l 2,5 N-Salzsäure eingerührt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Abdampfen des Toluols im Vakuum verbleibende Rückstand

30 wurde aus Toluol/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,88 g (36,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-184°C.

5 Beispiel 4**N-Isopropyl-N'-(2-carbomethoxy-thien-3-yl)harnstoff**

Zu einer Lösung von 2,2 g (37 mmol) Isopropylamin in 50 ml
10 trockenem Toluol wurde eine Lösung von 6,4 g (35 mmol)
2-Carbomethoxy-3-isocyanato-thiophen (Esso Research and
Engineering Company, BE 767244-Q) in 50 ml trockenem
Toluol bei 0°C langsam zugetropft. Das Produkt fiel als
weißer Feststoff aus. Es wurde noch 2 Stunden bei Raumtem-
peratur gerührt, dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
15 Ausbeute: 6,8 g (80,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 119°C.

20

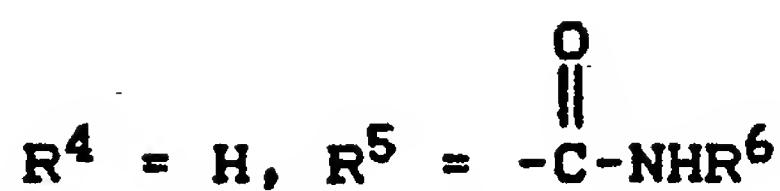
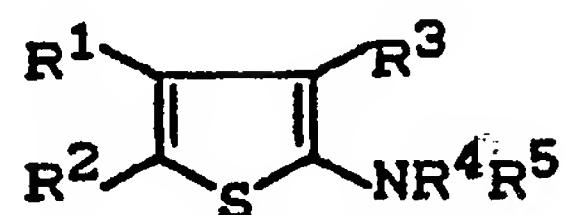
25

30

35

5 Nach den Verfahren der Beispiele 1-4 wurden folgende Verbindungen erhalten:

10



15

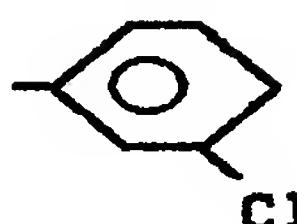
Bsp.Nr.	R¹	R²	R³	R⁶	Fp. [C]
---------	----	----	----	----	---------

5

H

H

3-CO₂Et



158

20

6

H

H

3-CO₂Et

-CH₃

128

7

H

H

3-CO₂Et



136

25

8

H

H

3-CO₂Et



126

9

-CH₃

-CH₃

3-CO₂Et

-CH₃

128 (Z.)

30

10

-CH₃

-CH₃

3-CO₂Et

-n-Butyl

78

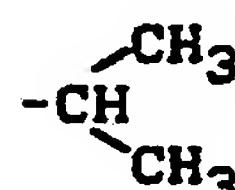
35

11

-CH₃

-CH₃

3-CO₂Et



135

35

12

-CH₃

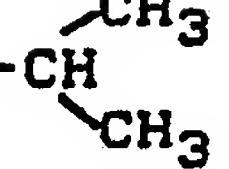
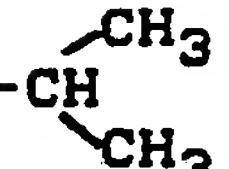
-CH₃

3-CO₂Et

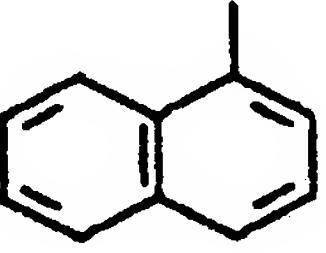
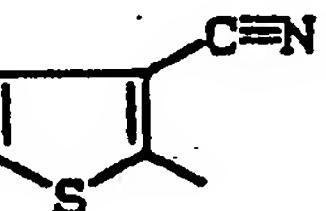
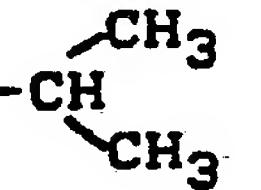
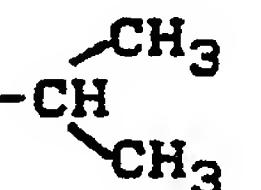


156

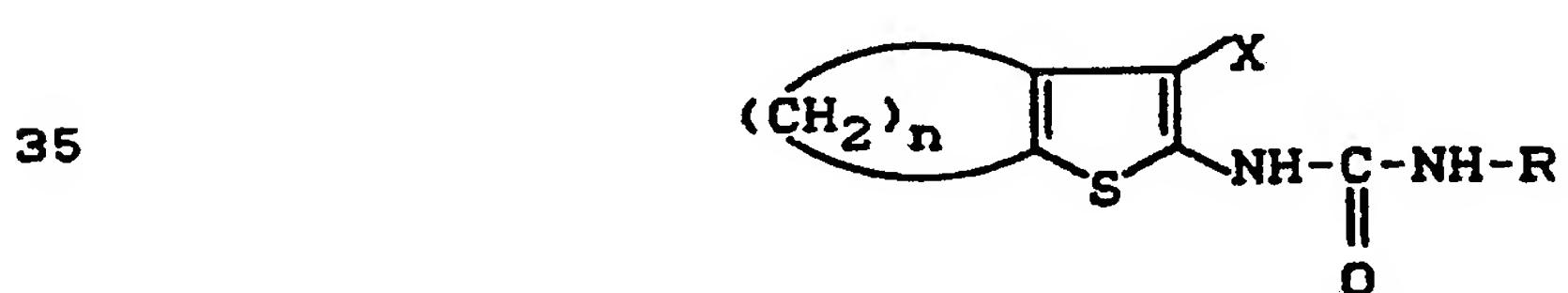
5 Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
13	H	H	3-CO ₂ Et	-CH(CH ₃) ₂	98
10 14		H	3-CO ₂ Et	-CH ₃	131
15		H	3-CO ₂ Et		112-4
15		H	3-CO ₂ Et	-CH(CH ₃) ₂	142
17	H		3-CO ₂ Et	-CH ₃	145
20					
18	H		3-CO ₂ Et	n-Butyl	122,5
25					
19	-CH ₃	-CH ₃	3-C(=O)-O-C ₄ H ₉ -t	-CH ₃	159
20	H		3-C(=O)-NH ₂	-CH ₃	> 250
30					
21	H		3-C(=O)-NH ₂		> 250
35					
22	H		3-C(=O)-NH ₂	-CH(CH ₃) ₂	> 250

5 Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]	
23	H		3-CO ₂ Et		155	
10						
24	tert.Butyl	H	3-CN	H	229	
15						
25	H	i-Propyl	3-CO ₂ Et		91	
26	tert.Butyl	H	3-CN		212,5	
20	27	H		3-CO ₂ Et	H	126,5
28	-C ₂ H ₅	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃	121-2	
25	29	H	i-Propyl	3-CO ₂ Et		98-99
30	30	H	H	2-CO ₂ Me		133
30	31	H	H	2-CO ₂ Me	H	221
35	32	H	H	2-CO ₂ Me	-CH ₃	139

⁵	Bsp.,Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
	33	H		3-CO ₂ Et		139-141
10	34	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		154
15	35	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		132-3
	36	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		139-140
20	37	-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et	n-Butyl	72
	38	-CH ₃			-CH ₃	222
25	39	-CH ₃				215
30	40	-CH ₃				221
	41	-CH ₃			-n-Butyl	217
35	42	-CH ₃				>250

5	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp.[C]
10	43	H	H	2-CO ₂ Me		135
	44	H	H	3-CN		225
15	45	H	H	2-CO ₂ Me	n-Butyl	72
	46	-CH ₃		3-CO ₂ Et	-CH ₃	135
20	47	-CH ₃		3-CO ₂ Et	n-Butyl	119
	48	-CH ₃		3-CO ₂ Et		113
25	49	-CH ₃		3-CO ₂ Et		125
	50	- (CH ₂) ₄ -		3-COOH		174
30						

Weiter werden analog zu den Beispielen 1 - 4 Verbindungen
der folgenden Formel erhalten:



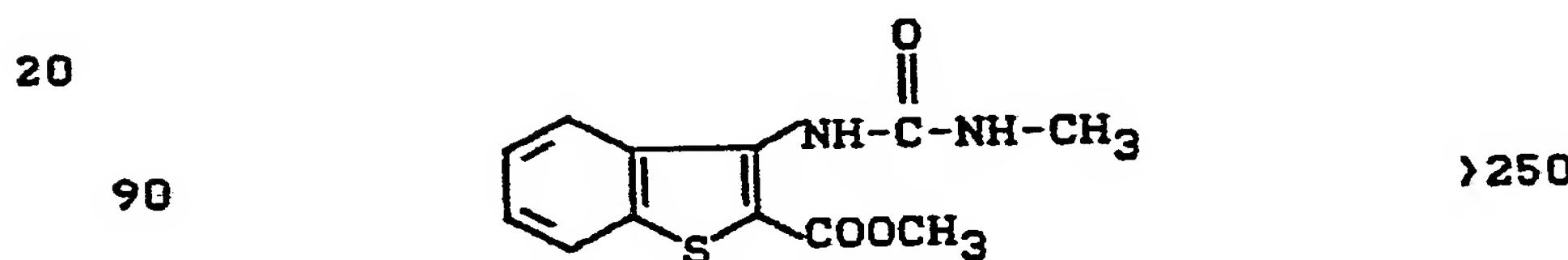
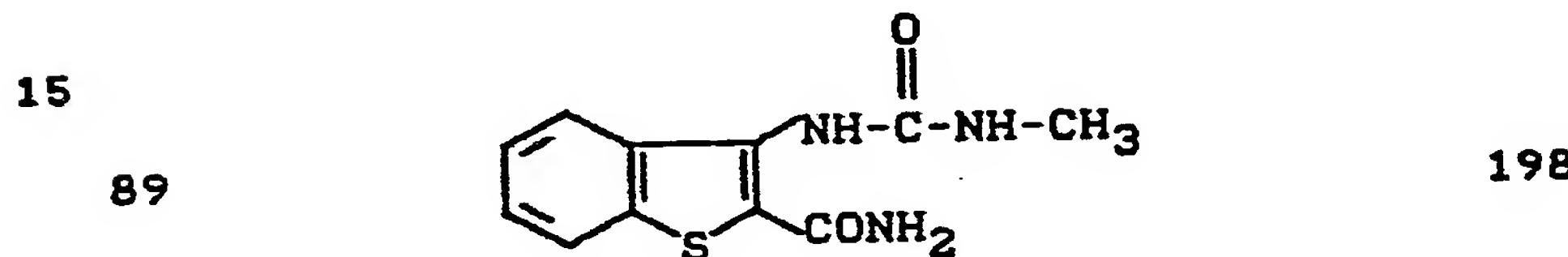
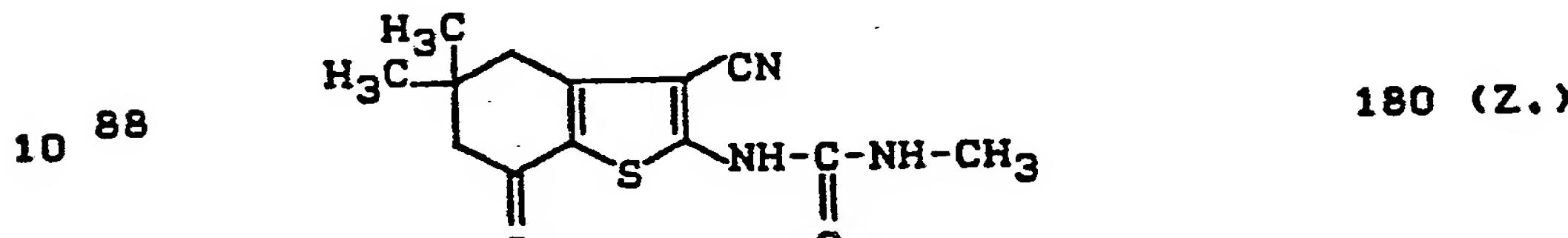
<u>5</u>	<u>Bsp.Nr.</u>	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Fp.[°C]</u>
	51	3	COOC ₂ H ₅	CH ₃	165
	52	3	COOC ₂ H ₅	i-Propyl	145
	53	3	COOC ₂ H ₅	3-Chlorphenyl	165
10	54	3	CN	-CH ₃	205
	55	3	CN	4-Chlorphenyl	>270
	56	4	COOCH ₃	CH ₃	167
	57	4	COOCH ₃	i-Propyl	165
	58	4	COOCH ₃	n-Butyl	130
15	59	4	COOCH ₃	Phenyl	176
	60	4	COOC ₄ H ₉ t	CH ₃	150
	61	4	COCH ₃	CH ₃	193
	62	4	COC ₆ H ₅	Phenyl	112
	64	4	CONH ₂	i-Propyl	115
20	65	4	CONH ₂	n-Butyl	173
	66	4	CONH ₂	Cyclohexyl	185
	67	4	CONH ₂	Phenyl	200
	68	4	CONH ₂	3-Chlorphenyl	204
	69	4	CONH ₂	4-Chlorphenyl	221
25	70	4	CONHCH ₃	CH ₃	177
	71	4	CN	CH ₃	209
	72	4	CN	i-Propyl	217
	73	4	CN	n-Butyl	>260
	74	4	CN	Cyclohexyl	225
30	75	4	CN	Phenyl	235
	77	4	CN	2,6-Dichlorphenyl	>250
	78	5	COOC ₂ H ₅	CH ₃	148
	79	5	COOC ₂ H ₅	i-Propyl	113

<u>Bsp. Nr.</u>	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Fp. [°C]</u>
80	5	COOC_2H_5	3-Chlorphenyl	98
81	5	CN	CH_3	227
82	5	CN	4-Chlorphenyl	>250
83	5	CONH_2	CH_3	>230

weiterhin wurden hergestellt:

<u>Bsp. Nr.</u>	<u>Formel</u>	<u>Fp. [°C]</u>
84		216
85		>270
86		193
87		>250

<u>5 Bsp.Nr.</u>	<u>Formel</u>	<u>Fp. [°C]</u>
------------------	---------------	-----------------

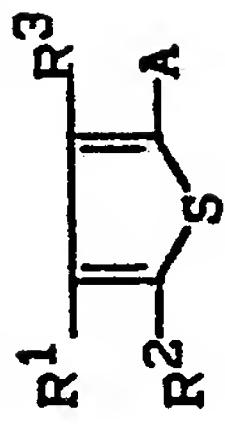


25

30

35

Weiterhin wurden hergestellt



A = NH - CONHR⁶

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
91	H	i-Propyl	CO ₂ Et	t-Butyl	113-114	
92	H	i-Propyl	CO ₂ Et	Phenyl	121	
93	H	i-Propyl	CO ₂ Et	2-Butyl	122	
94	H	Ethyl	CO ₂ Et	i-Prop	104	-
95	H	Ethyl	CO ₂ Et	2-Butyl	109	55
96	H	Ethyl	CO ₂ Et	Phenyl	91	-
97	H	i-Propyl	CO ₂ Et	CH ₃	84-86	
98	i-Propyl	H	CONH ₂	i-Prop	>250	
99	H	Ethyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	97	
100	H	Ethyl	CO ₂ Et	t-Butyl	146	
101	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-CI-Phenyl	164	
102	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	m-CI-Phenyl	166	
103	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	154	
104	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-Tolyl	182	
105	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-CF ₃ -Phenyl	177	

E	A	Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Fp °C
5	A 23 725	106		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et		t-Butyl	169
		107		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et		o-Tolyl	131
		108		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et		o-OCH ₃ -Phenyl	117
		109		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et		2-Butyl	139
		110		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et		o-Cl-Phenyl	97
		111		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et		m-Cl-Phenyl	81
		112		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et		p-Cl-Phenyl	103
		113		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et		p-OCH ₃ -Phenyl	86
		114		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et		p-Tolyl	89
		115		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et		p-CF ₃ -Phenyl	97
		116		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	i-Propyl		82
		117		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl		61
		118		EH ₂	Ethyl	CO ₂ Et	t-Butyl		152
		119		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	Phenyl		108
		120		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	o-Tolyl		106
		121		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl		81
		122		CH ₃	Ethyl	CO ₂ Et	2-Butyl		61
		123		H	CH ₃	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl		141
		124		H	CH ₃	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl		155
		125		H	CH ₃	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl		166

0202538

- 57 -

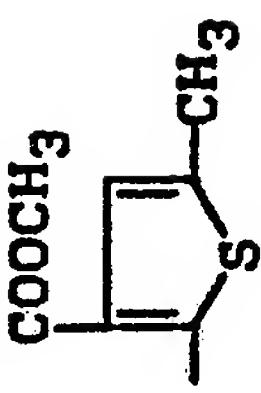
Fp°C

R⁶R²Bsp. Nr. R¹

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
126	H	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl
127	H	CH ₃	CO ₂ Et	p-Tolyl
128	H	CH ₃	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl
129	H	CH ₃	CO ₂ Et	i-Propyl
130	H	CH ₃	CO ₂ Et	Cyclohexyl
131	H	CH ₃	CO ₂ Et	t-Butyl
132	H	CH ₃	CO ₂ Et	Phenyl
133	H	CH ₃	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl
134	H	CH ₃	CO ₂ Et	o-Tolyl
135	H	CH ₃	CO ₂ Et	2-Butyl

Le A 23 725

136	H	CH ₃	COOCH ₃	202
137	H	n-Pent	CO ₂ Et	81
138	H	Ethyl	CO ₂ Et	101
139	H	Ethyl	CO ₂ Et	108
140	H	Ethyl	CO ₂ Et	85
141	H	Ethyl	CO ₂ Et	147



Nr.	A	Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C	
							Ethyl	CO ₂ Et
142			H		Ethyl		CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl
143			H		Ethyl		CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl
144			H		Ethyl		CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl
145			H	CH ₃			CO ₂ Et	CH ₃
146			Ethyl	CH ₃			CO ₂ -i-Propyl	t-Butyl
147			Ethyl	CH ₃			CO ₂ -i-Propyl	i-Butyl
148			Ethyl	CH ₃			CO ₂ -i-Propyl	i-Propyl
149			Ethyl	CH ₃			CO ₂ -i-Propyl	CH ₃
150			H	H			CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl
151			H	H			CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl
152			H	H			CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl
153			H	H			CO ₂ Et	3,5-Cl ₂ -Phenyl
154			H	H			CO ₂ Et	3,4-Cl ₂ -Phenyl
155			H	H			CO ₂ Et	p-Tolyl
156			H	H			CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl
157			H	H			CO ₂ Et	p-NO ₂ -Phenyl
158			H	H			CO ₂ Et	n-Butyl
159			H	H			CO ₂ Et	t-Butyl
160			H	H			CO ₂ Et	pF-Phenyl

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
161	H	H	CO ₂ Et	Cyclohexyl
162	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃
163	H	H	CO ₂ Et	O-OCH ₃ -Phenyl
164	H	H	i-Propyl	O-Cl-Phenyl
165	H	H	i-Propyl	m-Cl-Phenyl
166	H	H	i-Propyl	p-Cl-Phenyl
167	H	H	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl
168	H	H	i-Propyl	p-Tolyl
169	H	H	i-Propyl	m-CF ₃ -Phenyl
170	H	H	i-Propyl	O-Tolyl
171	H	H	i-Propyl	O-OCH ₃ -Phenyl
172	i-Propyl	H	CONH ₂	CH ₃
173	i-Propyl	H	CONH ₂	Phenyl
174	i-Propyl	H	CONH ₂	Cyclohexyl
175	H	H	CO ₂ Et	2,4-Dimethylphenyl
176	H	H	CO ₂ Et	O-Tolyl
177	H	H	CO ₂ Et	3,5-Dimethoxyphenyl
178	H	H	CO ₂ Et	3,4-Dimethylphenyl
179	H	H	CO ₂ Et	3,4-Methylendioxyphenyl

C202538

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp°C
180		H	H	CO ₂ Et	m-Tolyl	137
181		H	H	CO ₂ Et	2,6-Dimethylphenyl	109
182		H	H	CO ₂ Et	2-OCH ₃ -4-CH ₃ -Phenyl	132
183		H	H	CO ₂ Et	m-OCH ₃ -Phenyl	143
184		H	H	CO ₂ Et	2,5-Dimethoxyphenyl	117
185		H	H	CO ₂ Et	2,3-Dimethylphenyl	176
186		H	H	CO ₂ Et	3,5-Dimethylphenyl	177
187		H	H	CO ₂ Et	3,4-Dimethoxyphenyl	165
188		H	CH ₃	COOH	i-Propyl	181
189		H	CH ₃	COOH	o-Tolyl	232
190		H	Ethyl	CO ₂ Et	CH ₃	112
191		CH ₃	H	CO ₂ Et	i-Propyl	121
192		CH ₃	H	CO ₂ Et	s-Butyl	92
193		CH ₃	H	CO ₂ Et	t-Butyl	87
194		CH ₃	H	CO ₂ Et	Cyclopentyl	137
195		CH ₃	H	CO ₂ Et	Cyclohexyl	113
196		CH ₃	H	CO ₂ Et	Phenyl	163
197		CH ₃	H	CO ₂ Et	Cyclohexyl	147
198		CH ₃	H	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	108

0202538

- 61 -

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp°C
199		CH ₃	H	CO ₂ Et	O-OCH ₃ -Phenyl	94
200		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	i-Propyl	81
201		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	s-Butyl	81
202		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2-Butyl	81
203		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	t-Butyl	101
204		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl	73
205		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Phenyl	81
206		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Cyclopentyl	74
207		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	97
208		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	81
209		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	A = NHCONCH ₃ -Phenyl	48
210		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	o-Tolyl	80
211		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	m-Tolyl	65
212		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	93
213		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2,3-Dimethylphenyl	99
214		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2-i-Propylphenyl	73
215		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2,4,5-Trimethylphenyl	98

Le A 23 725

Weiterhin wurden hergestellt



Le A 23 725

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
216		CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	160
217		CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	i-Propyl	166
218		CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	n-Butyl	120

5

Herstellung der AusgangsprodukteBeispiel Ia

10 2-Isocyanato-3-carboethoxythiophen

Zu 338 ml 20 %iger Phosgenlösung in Toluol (0,68 mol) wurde bei -10°C eine Lösung von 78 g (0,46 mol) 2-Amino-3-carboethoxythiophen in 700 ml Toluol zugetropft. Nach beendeten Zutropfen ließ man innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur kommen und erwärmt dann langsam während einer Stunde bis zum Sieden. Die nun dunkelbraune Lösung wurde noch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, danach das überschüssige Phosgen durch Einleiten eines trockenen Stickstoffs ausgetrieben. Anschließend wurde das Toluol im Vakuum abdestilliert mit dem Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Siedepunkt: 95°C bei 6 Pa

Ausbeute: 61,8 g, 69 % der Theorie

25 Ausgangssubstanzen:

K. Gewald, Chem. Ber. 98, 3571-3577 (1965)

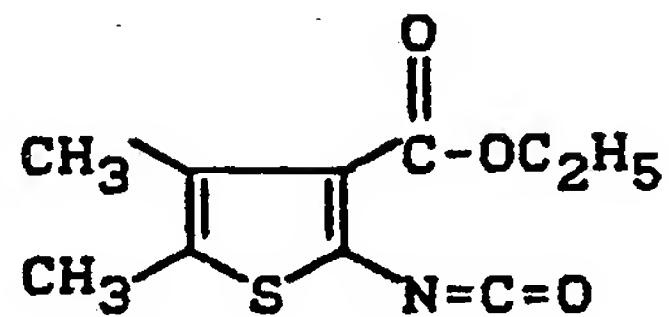
K. Gewald, E. Schinke und H. Böttcher, Chem. Ber. 99, 94-100 (1966).

30 Analog erhielt man die Thienylisocyanate der Formel III

Analog wurden erhalten:

35

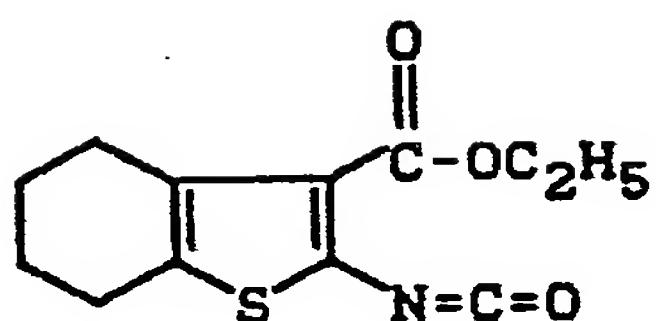
Ib



Schmp.: 38°C

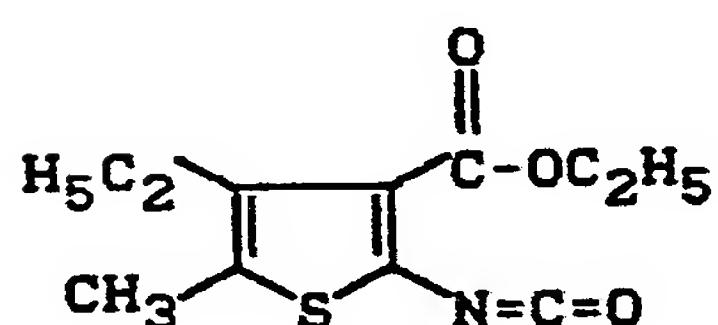
Le A 23 725

5
Ic



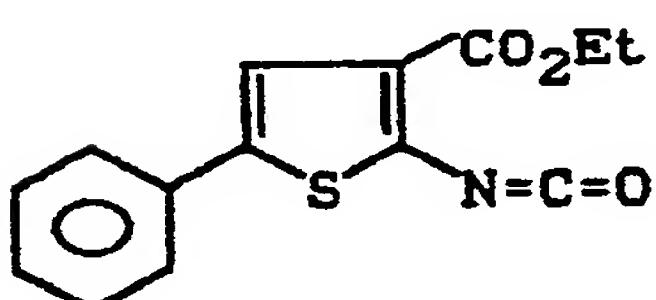
Sdp.: 120°C (1 Pa)

10
Id



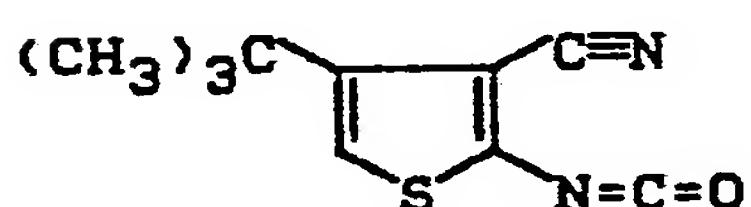
Sdp.: 101°C (30 Pa)

15 Ie



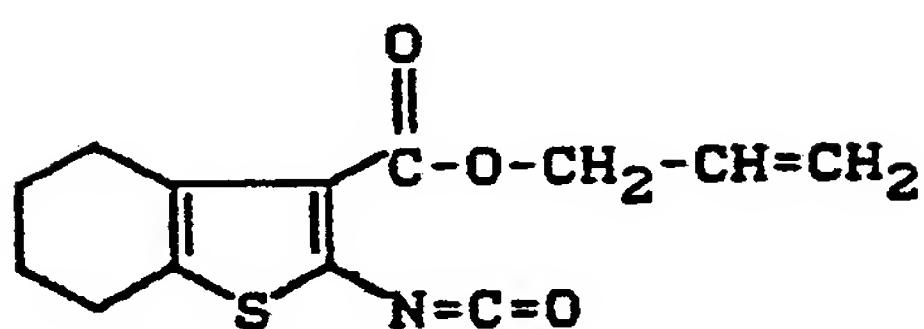
Schmp.: 90-93°C

20 If



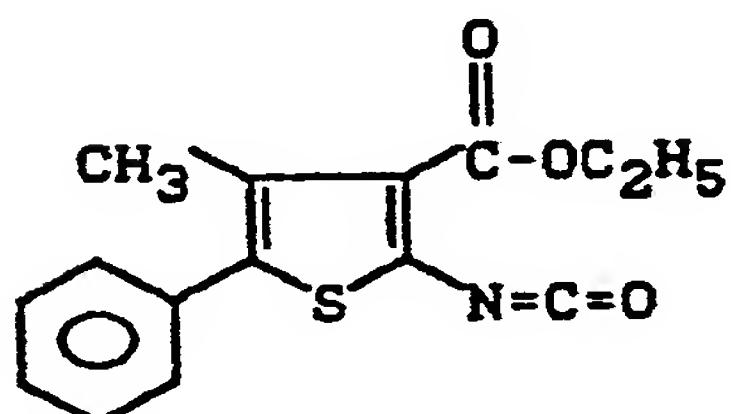
Schmp.: 62-63°C

25



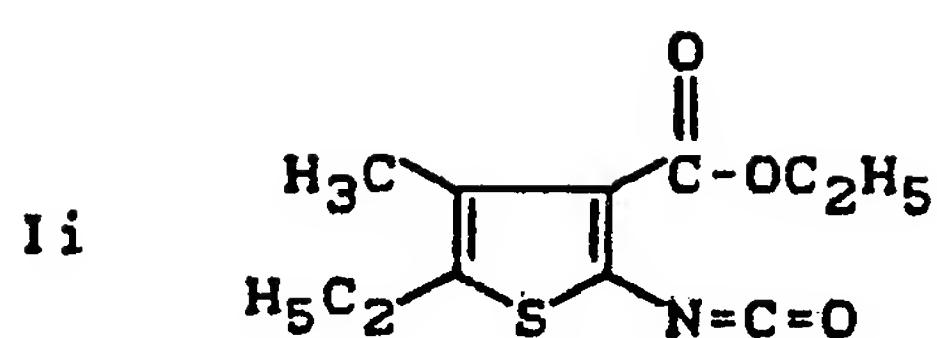
Sdp.: 160°C (30 Pa),
IR 2200, 1690 cm⁻¹
im Kugelrohr destil-
liert

30 Ih

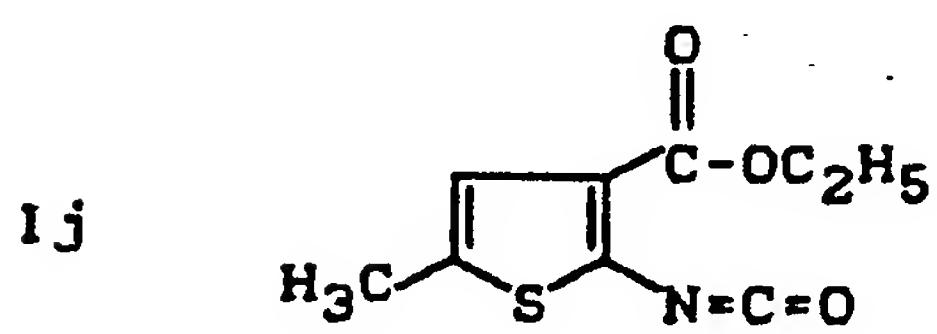


Sdp.: 142-147°C
(5 Pa)
IR: 2250, 1690 cm⁻¹

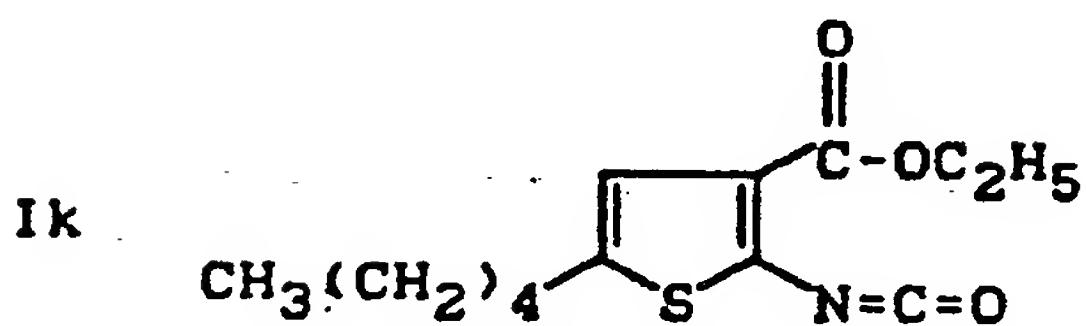
35



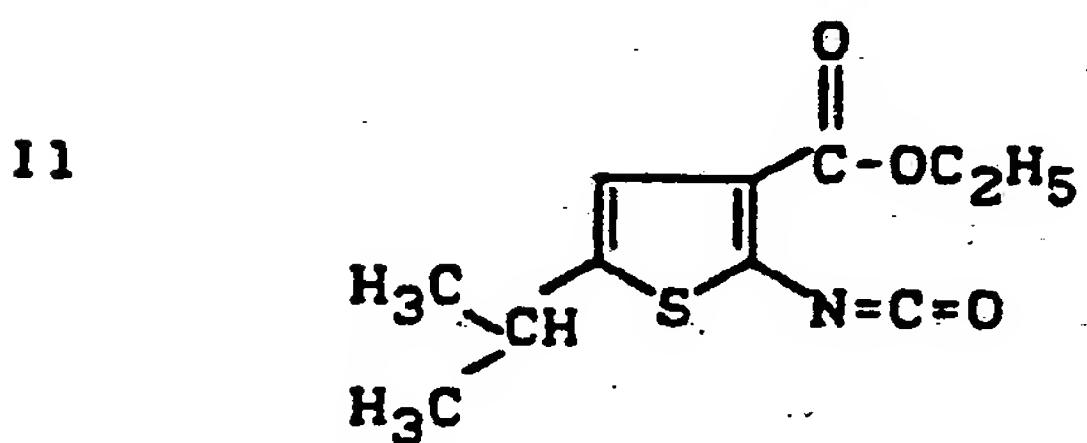
Sdp.: 103°C (30 Pa)
IR: 2250, 1690 cm^{-1}



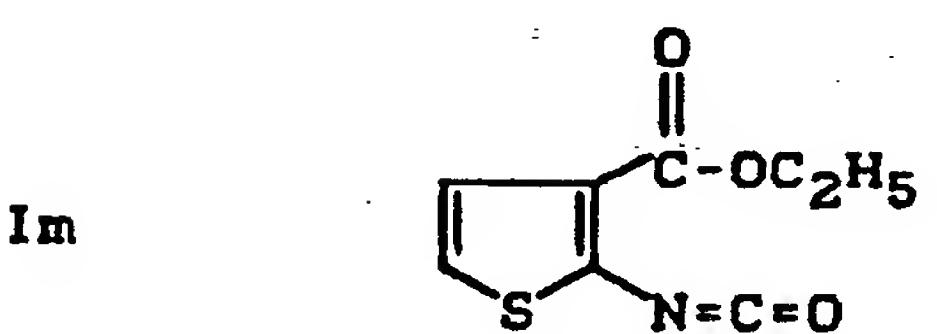
Sdp.: 88°C (20 Pa)
IR 2250, 1700
Schmp.: 45°C



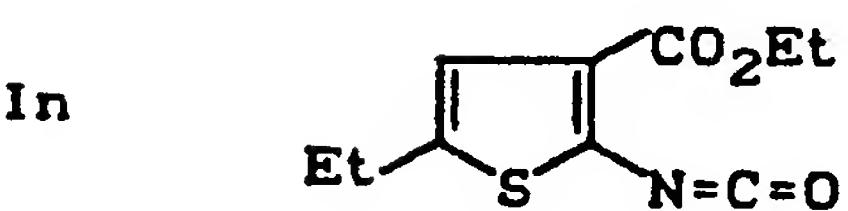
Sdp.: 125°C (90 Pa)
IR 2250, 1710



Sdp.: 96°C (15 Pa)
IR 2250, 1710



Sdp.: 75°C (40 Pa)



Sdp.: 105°C (20 Pa)

5 Beispiel IIa

2-Amino-3-t-butyloxycarbonyl-4,5-dimethylthiophen

Ansatz: 100 g (0,71 mol) Cyanessigsäure tert.-
10 butylester
51,2 g (0,71 mol) Butanon
23,9 g (0,75 mol) Schwefel
71 ml Morpholin
140 ml Ethanol p.A

15

Das Keton wurde in Ethanol gelöst, dann wurden Morpholin und Schwefel zugegeben.

Zu der gelben Suspension wurde Cyanessigsäure-tert.-butyl-
20 ester zugetropft. Anschließend wurde 3 h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch auf 1 l Wasser gegossen, 750 ml Ether zugesetzt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mit 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 x 200 ml NaOH (5 %ig),
25 200 ml Wasser, 2 x 200 ml 5 %iger H₂SO₄, 200 ml Wasser und 200 ml NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 133,8 g

Impfkristalle wurden zum Rohprodukt gegeben, wobei der
30 Kolbeninhalt erstarrte.

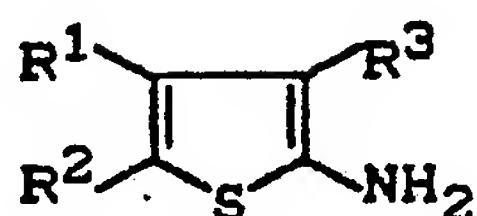
Ausbeute: 50 g = 31 % der Theorie

Fp: 82-85°C

35

Le A 23 725

5 Analog erhält man die Aminothiophene der Formel



10

	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	Physik.Daten
15	I Ib	C ₂ H ₅	CH ₃	COOC ₂ H ₅	Fp 44°C
	I Ic	H	i-Propyl	COOC ₂ H ₅	101°C (5 Pascal)
	I Id	H	i-Butyl	COOC ₂ H ₅	
	I Ie	H	n-Pentyl	COOC ₂ H ₅	152°C (50 Pascal)
20	I If	CH ₃	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	148°C (250 Pascal)

	Bsp.Nr.	R ¹ ~~~~~ R ²	R ³	Fp. [°C]
25	I Ig	-CH ₂ -CH ₃	COOC ₂ H ₅	90
	I Ih	-CH ₂ -CH ₃	CN	149
	I II i	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	COOCH ₃	112
	I II j	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CN	143
30	I II k	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CONH ₂	185
	I II l	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	COOC ₂ H ₅	105
	I II m	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CN	121
	I II n	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CONH ₂	170

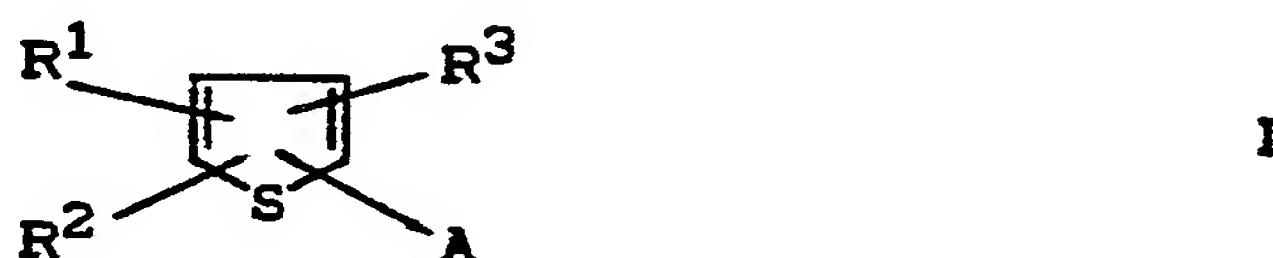
35

Le A 23 725

5 Patentansprüche

1. Verwendung von Thienylharnstoffen oder -isocharnstoffen der Formel I

10



15

in welcher

20

A für die Reste Ia und Ib steht

25



30

R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

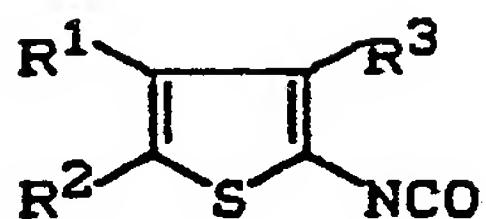
35

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

- 5 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
 oder ungesättigten carbocyclischen oder hetero-
 cyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine
 Carbonylfunktion tragen kann,
- 10 R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,
- 15 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- 20 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
 tituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 25 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
 tituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
- 30 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
 tituiertes Aryl steht,
- 35 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,
- R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
 steht,
- R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gege-
 benenfalls substituiertes Aryl steht,
- als leistungsfördernde Mittel für Tiere.

5 2. Thiénylisocyanate der Formel III

10



III

in welcher

15 R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
 Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
 Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
 aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20 R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
 Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
 Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
 aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

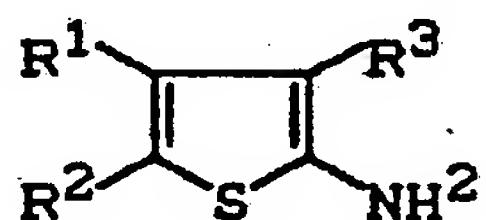
25 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
 oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
 der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen
 kann,

30 R^3 für die Reste COOR^7 , CONR^8R^9 , COR^{10} steht,

35 R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Methyl, Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkenyl, gegebenen-
 falls substituiertes Aryl steht,

- 5 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,
- 10 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,
- 15 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht mit Ausnahme
von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-yl-isocyanat.

20 3. Verfahren zur Herstellung der Thienylisocyanate der
Formel III gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß man Thienylamine der Formel V



V

- 25 in welcher
- 30 R¹, R², R³ die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung
besitzen,
- 35 mit Phosgen umsetzt.

5 4. Thiarylharnstoffe oder -isocharnstoffe der Formel VI



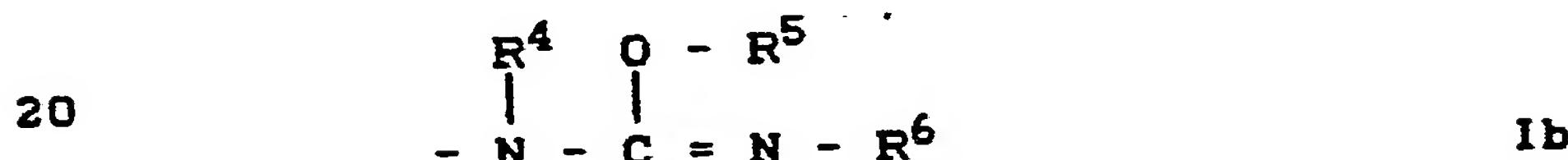
VI

10 in welcher

n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

15



20 R^3 für den Fall, daß n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

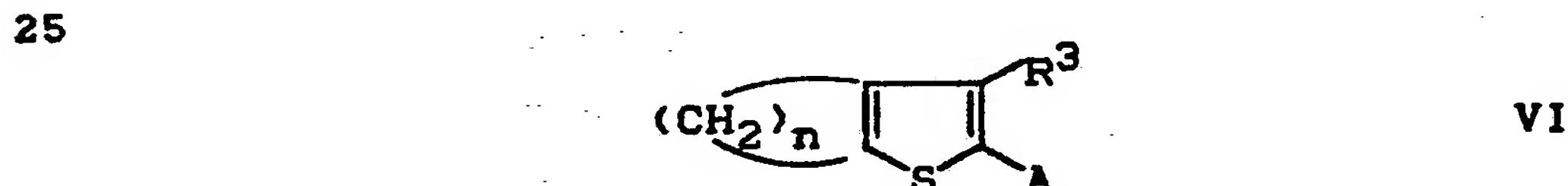
25 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

30 R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

35

- 5 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl,
gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,
- 10 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
stituiertes Aryl steht,
- 15 R⁸ für Wasserstoff Alkyl oder Cycloalkyl steht,
- 20 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,
- 25 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gege-
benenfalls substituiertes Aryl steht.

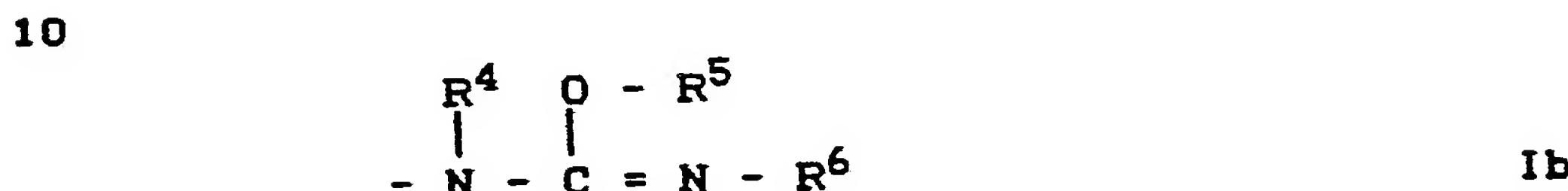
5. Verfahren zur Herstellung der Thienylharnstoffe oder
-isoharnstoffe der Formel VI



- 30 in welcher
n für 3, 4, oder 6 steht,

35

5 A für die Reste Ia und Ib steht



15 R³ für den Fall, daß n für 4, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

20 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

25 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

35 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

5 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

10

R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,
dadurch gekennzeichnet,

15 a) daß man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht
und R⁵ für Wasserstoff steht, Thienylamine der
Formel VII .

20



in welcher

25

n, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Isocyanaten der Formel VIII

30



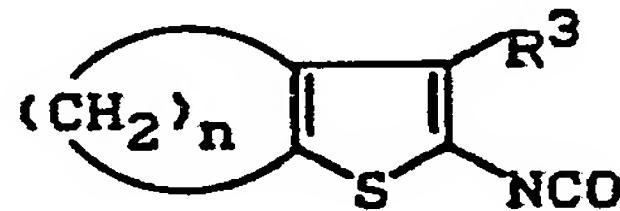
in welcher

35 R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, oder

- 5 b) daß man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, Thienylisocyanate der Formel IX

10



15

n und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Aminen der Formel IV

20



IV

in welcher

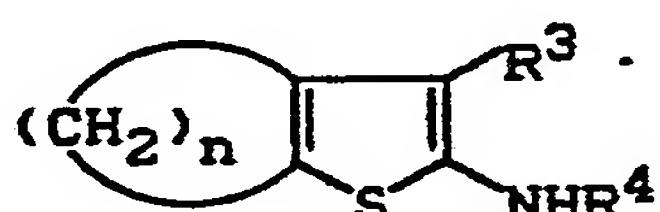
25

R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt, oder

- c) daß man für den Fall, daß A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII

30



in welcher

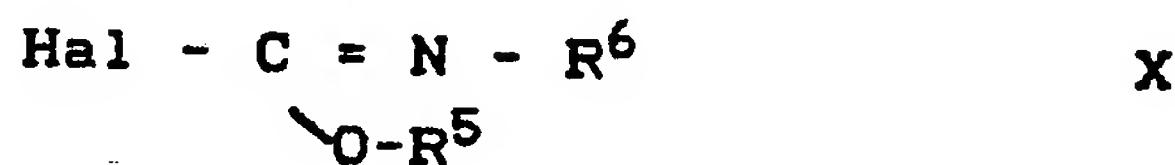
35

n, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der
Formel X

10



in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben
und

5

Hal für Halogen steht,

umsetzt.

0 6. Mittel zur Leistungsförderung von Tieren gekenn-
zeichnet durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen
oder -isocharnstoffen der Formel I gemäß Anspruch 1.

5 7. Tierfutter, Trinkwasser für Tiere, Zusätze für Tier-
futter und Trinkwasser für Tiere gekennzeichnet durch
einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isocharnstof-
fen der Formel I gemäß Anspruch 1.

8. Verwendung von Thienylharnstoffen oder -isocharnstof-
fen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Leistungsför-
derung von Tieren.

9. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Leistungs-
förderung von Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man
Thienylharnstoffe oder -isocharnstoffe der Formel I

5 gemäß Anspruch 1 mit Streck- und/oder Verdünnungsmitteln vermischt.

10. Verfahren zur Herstellung von Tierfutter, Trinkwasser für Tiere oder Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser
10 für Tiere, dadurch gekennzeichnet, daß man Thienyl-harnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel I gemäß Anspruch 1 mit Futtermitteln oder Trinkwasser und gegebenenfalls weiteren Hilfstoffen vermischt.

15

20

25

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0202538

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 6209

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)		
Y	DE-A-2 645 613 (AMERICAN CYANAMID) * Ansprüche * ---	1, 4-7	A 23 K 1/16 C 07 D 333/38 C 07 D 333/68 C 07 D 333/78 C 07 D 333/80		
Y	US-A-3 989 505 (L.G. NICKELL) * Ansprüche * ---	1, 4, 7			
Y	DE-A-2 510 936 (CHEVRON) * Ansprüche * ---	1, 6			
A	DE-A-2 648 248 (AMERICAN CYANAMID) * Ansprüche * ---	1, 4-7			
A	AT-B- 311 994 (DR. F. SAUTER) * Ansprüche * ---	1, 4			
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 91, Nr. 1, 2. Juli 1979, Seite 97, Nr. 814x, Columbus, Ohio, US; & BR - A - 78 02 533 (AMERICAN CYANAMID CO.) 19.12.1978 * Zusammenfassung * -----	1, 4-7	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) A 23 K 1/00 C 07 D 333/00		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 25-08-1986	Prüfer CHOULY J.			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze					
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument					